

DU HOQUET SEVERE AU COMA LEGER : A PROPOS D'UNE INTOXICATION PAR LE BACLOFENE CHEZ UN PATIENT EN DIALYSE PERITONEALE

ROSELINE PATRICIA ATSAMA-ONDOA, M. DRATWA

Service de Néphrologie

Centre Hospitalier Universitaire Brugmann. Bruxelles

Le baclofène est une molécule couramment utilisée depuis quelques années dans le traitement du hoquet chronique, y compris chez les patients urémiques. Cependant, les cliniciens doivent être vigilants aux signes de toxicité du baclofène, surtout lorsque la fonction rénale est altérée, car accumulation et neurotoxicité peuvent se voir avec des doses normales chez des sujets insuffisants rénaux. Nous avons fait l'expérience d'une encéphalopathie au baclofène chez un patient en dialyse péritonéale, évoluant favorablement grâce à une séance unique et prolongée d'hémodialyse. Ce cas souligne l'inefficacité de la dialyse péritonéale pour l'élimination rapide du baclofène de l'organisme en cas de surdosage.

I - INTRODUCTION

Le baclofène est un agoniste central du neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique). Communément utilisé dans les spasticités d'origine spinale pour son effet myorelaxant squelettique (1), il est depuis quelques années également recommandé dans le traitement du hoquet persistant de diverses étiologies, y compris chez les patients urémiques (2,3,4).

Plusieurs cas de toxicité neurologique liée à l'accumulation du baclofène chez des patients insuffisants rénaux recevant des doses normales ont été rapportés, dont trois seulement concernent des patients en dialyse péritonéale (5,6,7). Nous décrivons ici un cas supplémentaire d'encéphalopathie au baclofène chez un patient en dialyse péritonéale cyclique fluctuante (DPCF), qui recevait cette médication dans le cadre du traitement aigu d'un hoquet persistant, et dont le tableau neurologique s'est rapidement amélioré après l'arrêt du baclofène combiné à une séance d'hémodialyse prolongée.

Cas clinique

Au terme d'une insuffisance rénale compliquant une sclérose tubéreuse de Bourneville, un jeune homme se retrouve en dialyse à l'âge de 36 ans. L'hémodialyse est débutée en Iran, son pays d'origine, et poursuivie en Belgique au bout de deux mois. Après six mois d'hémodialyse, la dialyse péritonéale (DP) est préférée (DP continue ambulatoire, puis DP continue fluctuante), compte tenu du risque hémorragique lié à l'anticoagulation chez le patient: il a en effet présenté huit ans plus tôt, un accident vasculaire cérébral de type hémorragique sur pic d'hypertension, dont il garde une séquelle sous forme d'hémiplégie gauche. Lorsqu'il est admis dans notre service à la suite d'un hoquet persistant depuis plusieurs jours, le patient est âgé de 39 ans et en DP depuis dix neuf mois, avec un rendement satisfaisant comme l'attestent ses valeurs hebdomadaires de KT/V de l'urée et de clearance de la créatinine, respectivement 1,77 et 60,73 ml/1,73m².

Divers traitements ayant échoué (métoclopramide, ranitidine, dompéridone, chlorpromazine), le baclofène est initié à la dose de 10mg toutes les 6 heures par voie orale. La réponse est rapide et le hoquet disparaît en quelques heures. Cependant, après la dose cumulée de 30 mg, le patient développe une altération sévère de l'état de conscience associée à une dépression respiratoire et à une hypotonie généralisée. Les paramètres vitaux sont normaux (tension artérielle 140/60 mmHg, rythme cardiaque 100/minute, température 36,4°), à l'exception d'une fréquence respiratoire de 8/minute. Le score de Glasgow est à 8/15 (E2, V1, M5) et il n'existe pas de déficit moteur.

L'analyse sanguine à ce moment montre une hémoglobine à 15,8 g/dl, des globules blancs à 5790 /mm³ avec une formule normale, et des plaquettes à 150000/ mm³. La biochimie sérique montre un sodium à 131 mmol/l, un potassium à 5,6 mmol/l, des bicarbonates à 19 mmol/l, un calcium à 2,34 mmol/l, des phosphates à 2,75 mmol/l, une créatinine à 460 μmol/l, et un glucose à 5,36 mmol/l. Les enzymes hépatiques sont normales. Suspectant une encéphalopathie liée au baclofène, cette médication est stoppée et une séance d'hémodialyse de 6 heures est immédiatement réalisée par une fistule artério-veineuse restée fonctionnelle, cependant que la DP se poursuit. Grâce à ces mesures, le niveau de conscience du patient s'améliore rapidement avec récupération d'un statut neurologique optimal, autorisant sa sortie 48 heures plus tard indemne de tout symptôme et sans réapparition du hoquet dans les 2 mois suivants.

II - DISCUSSION

Le hoquet persistant est associé à un spectre varié de conditions étiologiques. Nombre de traitements symptomatiques ont été utilisés dont le baclofène, recommandé après échec des traitements conventionnels, à dose de 15 à 60 mg par jour pour un taux sérique de 80 à 400 ng/ml (8). Le baclofène est d'abord excrété par filtration glomérulaire avec une clearance proportionnelle à celle de la créatinine ; sa demi-vie d'élimination est de 4,5 à 6,8 heures chez le sujet sain : elle augmente en cas d'insuffisance rénale et un phénomène d'accumulation peut se produire, avec risque de toxicité pouvant s'observer même avec de petites doses (8,9).

Plusieurs cas d'encéphalopathie liée au baclofène ont été rapportés chez des patients urémiques recevant des doses usuelles (7), dont trois concernent des patients en DP; Choo et collaborateurs ont rapporté le cas d'un homme de 72 ans en DP continue ambulatoire, présentant une dépression respiratoire sévère sous faibles doses de baclofène (10 mg puis 5 mg/j), et dont les symptômes neurologiques ont disparu 3 jours après l'arrêt de la substance sans nécessiter d'hémodialyse (6). Chen et collaborateurs ont observé chez une patiente de 63 ans en DP continue ambulatoire, une altération de la conscience 48 heures après administration d'une dose totale de 45 mg de baclofène, et dont les symptômes ont disparu après 2 séances d'hémodialyse (5). Plus récemment, Wu et collaborateurs ont décrit un troisième cas d'encéphalopathie associée au baclofène après 3 jours de traitement par baclofène 3x5mg/j chez un patient de 61 ans également en DP, ayant évolué favorablement après hémodialyse prolongée (7).

Bien que nous n'ayons pas mesuré les concentrations sériques de baclofène chez notre patient, le diagnostic d'encéphalopathie associée au baclofène était hautement probable et plus tard d'ailleurs, étayé par la disparition des symptômes neurologiques après arrêt du médicament et séance d'hémodialyse de 6 heures. Les lésions cérébrales préexistantes chez notre patient atteint de sclérose tubéreuse ont probablement accentué la toxicité neurologique du baclofène. Quant au délai dans la récupération neurologique après hémodialyse, il pourrait s'expliquer par un retard d'élimination du baclofène du système nerveux central.

Le baclofène est une petite molécule liposoluble de 213 Da, dont le volume de distribution est de 0,83 à 2,4 l/kg et qui, à dose thérapeutique, se lie à 30% aux protéines (5).

Compte tenu de ces propriétés, l'hémodialyse sera chez le patient urémique, plus efficace que la dialyse péritonéale pour éliminer le baclofène de l'organisme. Plusieurs cas de surdosage en baclofène chez des patients à fonction rénale altérée ont d'ailleurs déjà été résolus par une hémodialyse prolongée (5,7); le seul cas rapporté d'encéphalopathie au baclofène chez un patient en DP n'ayant pas bénéficié d'une hémodialyse s'est prolongé pendant trois jours, nécessitant une ventilation artificielle (6).

III - CONCLUSION

Le hoquet chronique est souvent associé à l'urémie et son approche thérapeutique n'est pas encore bien codifiée. Parmi les interventions thérapeutiques proposées pour les cas sévères quelle que soit l'étiologie, le baclofène émerge comme un élément de choix ; cependant, il doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale, car le risque d'accumulation est réel. Nous suggérons dès lors d'éviter le baclofène chez les patients urémiques. En cas de toxicité sévère au baclofène, une séance prolongée d'hémodialyse doit être réalisée dès que possible même si le patient est en dialyse péritonéale, quelle que soit sa modalité, afin de raccourcir au maximum la durée des symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - DAVIDOFF RA.
Anti-spasticity drugs: mechanisms of action.
Ann Neurol 1985,17:107-116.
- 2 - KRAHN A, PENNER SB.
Use of baclofen for intractable hiccups in uremia.
Am J Med 1994,96:391.
- 3 - YAQOOB M, PRABHU P, AHMAD R.
Baclofen for intractable hiccups.
Lancet 1989, 2:562-563.
- 4 - BURKE AM, WHITE AB, BRILL N.
Baclofen for intractable hiccups (letter).
N England J Med 1988, 319:1354.
- 5 - CHEN KS, BULLARD MJ, CHIEN YY, LEE SY.
Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function.
Ann Pharmacother 1997, 31:1315-1320.
- 6 - CHOO YM, KIM GB, CHOI JY, PARK JH, YANG CW et al.
Severe respiratory depression by low-dose baclofen in the treatment of chronic hiccups in a patient undergoing CAPD.
Nephro 2000, 85:546-547.
- 7 - WU CC, LIN SH.
A possible baclofen-induced neurotoxicity in a CAPD patient who recovered with long-duration hemodialysis.
Perit Dial Int 2002, 22:279-280.
- 8 - BASSILIOS N, LAUREY-VACHER V, MERCADAL L, DEROY G.
Baclofen neurotoxicity in a chronic haemodialysis patient.
Nephrol Dial Transplant 2000, 15:715-716.

**Du hoquet sévère au
coma léger**

9 - WUIS EW, DINKS MJ, TERMOND EF, VREC TB, VAN DER KLEIJN E.
Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects.
Eur J Pharmacol 1989, 37:181-184.

10 - WHITE WB.
Aggravated CNS depression with urinary retention secondary to baclofen
administration.
Arch Intern Med 1985, 145:1717-1718.